

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 64-056614

(43)Date of publication of application : 03.03.1989

(51)Int.Cl. A61K 31/155
A61K 31/165
A61K 31/175
A61K 31/19
A61K 31/22
A61K 31/325
A61K 31/38
A61K 31/425
A61K 31/44
A61K 31/495
// C07C 55/02
C07C 57/13
C07C 59/01
C07C 69/40
C07C 69/60
C07C 69/675
C07C109/10
C07C127/15
C07C129/12
C07C133/00
C07C159/00
C07D213/80
C07D241/28
C07D277/36
C07D333/38

(21)Application number : 62-211449

(71)Applicant : ONO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 27.08.1987

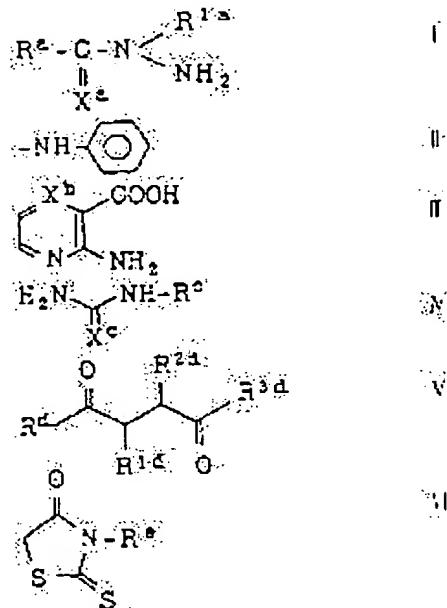
(72)Inventor : OUCHIDA SHUICHI
TODA MASAAKI
MIYAMOTO TSUMORU

(54) MAILLARD REACTION INHIBITOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a Maillard reaction inhibitor containing a specific compound, such as thiosemicarbazide or 2-aminonicotinic acid.

CONSTITUTION: A Maillard reaction inhibitor containing a compound selected from compounds expressed by formula I (Ra is NH₂, NHCH₃, formula II, OCH₃, etc.; Xa is NH, O or S; R1a is H or CH₃), e.g., 1,3-diaminoguanidine, compounds expressed by formula III (Xb is N or CH), e.g., 3-aminopyrazine-2-carboxylic acid, compounds expressed by formula IV (Rc is CH₃, CH₂COOH, formula II, etc.; Xc is NH or O), e.g., trans-4-guanidinomethylcyclohexanecarboxylic acid, compounds expressed by formula V (Rd and R3d are OH or OCH₃; R1d and R2d are H or OH), e.g., tartaric acid, and compounds expressed by formula VI (Re is H or CH₂COOH), e.g., rhodanine-3-acetate, as an active ingredient. The above-mentioned inhibitor is useful for treating and preventing various diabetic complications, diseases caused by aging and cancers.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報 (A)

昭64-56614

⑬ Int.Cl.

A 61 K 31/155
31/165
31/175
31/19
31/22
31/325
31/38
31/425
31/44

識別記号

A E D
A B X
A B N

A C V
A B G
A B L

府内整理番号

7330-4C
7330-4C
7330-4C
7330-4C
7330-4C
7375-4C
7375-4C
7375-4C

⑭ 公開 昭和64年(1989)3月3日

7375-4C ※審査請求 未請求 発明の数 1 (全11頁)

⑮ 発明の名称 メイラード反応阻害剤

⑯ 特願 昭62-211449

⑰ 出願 昭62(1987)8月27日

⑱ 発明者 大内田 修一 京都府京都市西京区大枝東新林町3丁目5番地 19棟103号

⑲ 発明者 戸田 正明 大阪府三島郡島本町東大寺3丁目16番12号

⑳ 発明者 宮本 積 京都府城陽市富野森山1丁目40番地

㉑ 出願人 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目14番地

㉒ 代理人 弁理士 大家 邦久

最終頁に続く

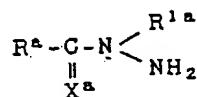
明細書

1. 発明の名称

メイラード反応阻害剤

2. 特許請求の範囲

1) 一般式



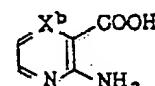
(I)

〔式中、

 R^a は $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC_2H_5$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NH$  $-OCH_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、  NH_2 、 または $-CO-NH_2$ であり、 X^a は $-NH$ 、 $-O$ または $-S$ であり、 R^{1a} は水素原子またはメチル基を表わす。ただし R^a が $-NH_2$ 、 X^a が $-NH$ および R^{1a} [式中、

が水素原子であるアミノグアニジンは除く。]

で示される化合物および一般式

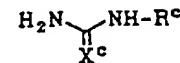


(II)

〔式中、

 X^b は $-N-$ または $-CH-$ を表わす。〕

で示される化合物および一般式

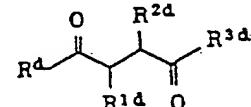


(III)

〔式中、

 R^c はメチル基、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2$  $-COOH$ 、 $-NH$  または $-CONH_2$ であり、 X^c は $-NH$ または $-O$ を表わす。〕

で示される化合物および一般式



(IV)

〔式中、

 R^4 または R^{3d} は同じであっても異なってい

てもよく、それぞれ水酸基またはメトキシ基を表わし、

R^{1d} または R^{2d} は同じであっても異なるてもよく、それぞれ水素原子または水酸基を表わすか、

または R^{1d} 、 R^{2d} は一緒になって単結合を表わす。】

で示される化合物および一般式



〔式中、

R^e は水素原子または CH_2COOH を表わす。〕
で示される化合物、およびそれらの塩または酸付加塩から選ばれる化合物の少なくともひとつを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

2) 有効成分が、

チオセミカルバジド、

リンゴ酸、

マレイン酸、

ジメチル酒石酸、

ロダニン-3-酢酸 および

ロダニン、

およびそれらの塩または酸付加塩から選ばれる化合物の少なくともひとつである特許請求の範囲第1項記載のメイラード反応阻害剤。

3) 有効成分が、

4-メチル-3-チオセミカルバジド、

2-メチル-3-チオセミカルバジド、

1,3-ジアミノグアニジン、

4-フェニルセミカルバジド、

3-アミノピラジン-2-カルボン酸、

2-アミノニコチン酸、

trans-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸、

1-フェニルセミカルバジド、

酒石酸、

ロダニン-3-酢酸 および

4-メチル-3-チオセミカルバジド、

4-エチル-3-チオセミカルバジド、

2-メチル-3-チオセミカルバジド、

1,3-ジアミノグアニジン、

メチルヒドラジノカルボキシレート、

ベンゾイルヒドラジン、

オキザリルジヒドラジド、

4-アミノベンゾイルヒドラジド、

2-チオフェンカルボン酸ヒドラジド、

tert-ブチルカルバゼート、

4-フェニルセミカルバジド、

3-アミノピラジン-2-カルボン酸、

2-アミノニコチン酸、

1-メチルグアニジン、

グアニジノ酢酸、

trans-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸、

1-フェニルセミカルバジド、

グアニルウレア、

酒石酸、

ロダニン、およびそれらの塩または酸付加塩から選ばれる化合物の少なくともひとつである特許請求の範囲第1項記載のメイラード反応阻害剤。

4) 有効成分が、

1,3-ジアミノグアニジン、

4-フェニルセミカルバジド、

3-アミノピラジン-2-カルボン酸および

ロダニン-3-酢酸、

およびそれらの塩または酸付加塩から選ばれる化合物の少なくともひとつである特許請求の範囲第1項記載のメイラード反応阻害剤。

5) メイラード反応に起因する糖尿病合併症の予防又は治療のための特許請求の範囲第1項乃至第2項記載のメイラード反応阻害剤。

6) メイラード反応に起因する動脈硬化の予防又は治療のための特許請求の範囲第1項乃至第2項記載のメイラード反応阻害剤。

7) メイラード反応に起因する老化の予防又は治療のための特許請求の範囲第1項乃至第2項記

成のメイラード反応阻害剤。

8) 経口投与剤である特許請求の範囲第1項乃至第5項のいずれかの項に記載のメイラード反応阻害剤。

9) 静脈内投与剤である特許請求の範囲第1項乃至第5項のいずれかの項に記載のメイラード反応阻害剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、特定の化学物質を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤に関する。

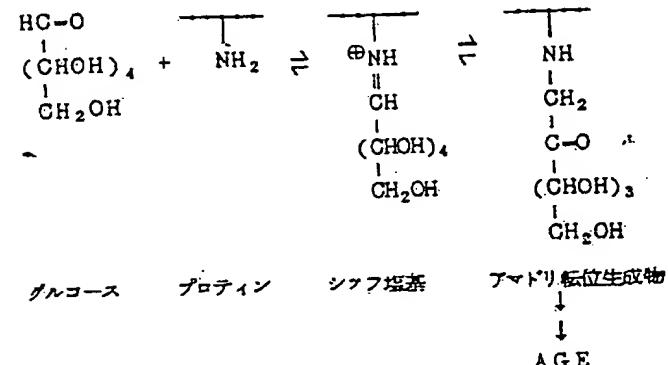
〔発明の背景〕

1912年、メイラード(Maillard)は、アミノ酸と還元糖の混合溶液を加熱すると褐色に着色する現象に注目して報告した [Maillard, L.C., Compt. Rend. Soc. Biol., 72, 599 (1912)]。そしてこの反応が生体内でも起こりうることを示唆した。

1968年に至り、ラーバー(Rahbar)はヘモグロビンの小成分である HbA_{1c} が糖尿病患者に

る。

AGE生成のメカニズムは種々提唱されているが、例えば、ブラウンリー(Brownlee)らによると以下のとおりである (Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629 (1986))。



メイラード反応は健常人においても見られる現象であるが、血糖値が上昇する糖尿病患者や、代謝回転の遅いタンパク質部位において顕著に見られる。例えば、ヘモグロビンでは糖尿病マウスは正常マウスの 2.7 倍のグリコシル化が起こっており (Monnier, V.M. et al., The Maillard

反応增加することを報告した [Rahbar, S., Clin. Chim. Acta., 22, 296 (1968)]。さらにこの HbA_{1c} の化学構造は β -鎖 N 末端パリシンにグルコースがアマドリ(Amadori) 転位した型で結合していること [Koenig, R.J., Blostein, S.H., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2992 (1977)]、及びこの反応は非酵素的(nonenzymatic) で起こること [Stevens, V.J., Viassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2998 (1977)] などが明らかにされたことによってメイラード反応が生体内で起こっていることが確認された。

メイラード反応は、その初期段階としてまず還元糖とタンパク質のアミノ基がグリコシレーション(glycosylation)を起こしアマドリ転移生成物を形成することに始まる。これがさらに進行すると架橋重合した化合物〔進行したグリコシル化生成物(AGEと略記する。)〕が生成して溶解度が低下し、プロテアーゼの作用を受けにくくなり、やがて螢光が発生し、褐色に着色していく。

Reaction in Foods and Nutrition, ACS Symposium Series, 215, 432, Am. Chem. Soc., Washington, D.C. (1983)]、また血清アルブミンでも糖尿病患者においてはグリコシル化が亢進している [Guthrow, C.E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 76, 4258 (1979)]。さらにグリコシル化した血清タンパク質をマウスに繰り返し 12 週間にわたって静注すると典型的な糖尿病性腎臓障害が現れること [Monnier, V.M. et al., Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)] が判明している。

眼球レンズのクリスタリンは、いったん生合成されると全く代謝回転しない特殊なタンパク質である。このクリスタリンにおいてグリコシル化が起こると、立体構造に変化が生じ、分子内 S-H 基に酸素が関与して S-S 結合が形成され高分子化することが認められた。ラットの糖尿病性白内障の場合、グルコースとの結合は正常の 10 倍にも達し分子内 S-S 結合も増加する [Monnier, V.

M. & Cerami, A. Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)]。
クリスタリンのグリコシル化に伴って重合、不溶性化、螢光発生と黄色～褐色の着色が起こっており、このような変化は加齢によるレンズの変化とよく符合している [Chiou, S.H., Chylack, L.T., Jr., Tung, W.H., & Bunn, F., J. Biol. Chem., 256, 5176 (1981)]。

結合組織に存在するコラーゲン、エラスタンはリジンとヒドロキシリジンに富むタンパク質であり、また代謝回転も遅く、腎糸球体基底膜、皮膚、筋などでグルコースとの結合物の存在が見いだされており [Monnier, V.M., Stevens, V.J., & Cerami, A., Maillard Reactions in Food, Prog. Food Nutr. Sci., 5, 315, Pergamon Press, London]、血管壁の硬化にも関連があると考えられている [Rosenburg, H., Modrak, J.B., Hassing, J.M., Al-Turk, W.A., & Stohs, S.J., Biochem. Biophys. Res. Commun., 91, 498 (1979)]。

カルボニル基を封鎖し、アマドリ転位生成物がさらに架橋重合されることを阻止するためであるとしている。

さらに、特開昭62-142114号明細書では、アマドリ転位生成物中の活性カルボニル基と反応しうる活性窒素含有基を有する化合物からなる二次グリコシル化最終産物の生成を抑制する組成物が示唆されており、具体的にはアミノグアニジン、 α -ヒドラジノヒスチジン及びリジンが開示されている。しかしながら、本発明者らが多数の活性窒素含有基を有する化合物についてその活性を確認したところ、すべての化合物がメイラード反応を阻止するわけではなく、なかには全く阻害しないものも含まれていることが判明した。従って、活性窒素含有基とメイラード反応阻害作用との相関は小さく、その若を有する化合物がすべて、阻害作用を有するとは一概的に判定できない状態にある。

[問題点を解決するための手段]

そこで、本発明者らはメイラード反応を阻害す

るたる糖尿病性神経疾患の原因として、神経ミエリンタンパク質の非酵素的グリコシル化が考えられる [Monnier, V.M. et al., Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)]。

このように、メイラード反応は糖尿病の種々の合併症だけでなく、加齢（老化）に伴う種々の疾患にも関与しているものと考えられる。

[従来の技術とその問題点]

以上のような背景のもとに、最近メイラード反応を阻害する物質の検索が行なわれている。例えば、ブラウシャーらはアミノグアニジンがインビトロ (*in vitro*)においてメイラード反応を阻止すること、さらにアミノグアニジンを糖尿病ラットに投与すると動脈壁におけるAGE (Advanced Glycosylation End products) の生成が抑制されることを示した [Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629 (1986)]。そしてその作用メカニズムとして求核性ヒドラジン化合物であるアミノグアニジンのアミノ基（グアニジノ基に結合した）がアマドリ転位生成物中の活性

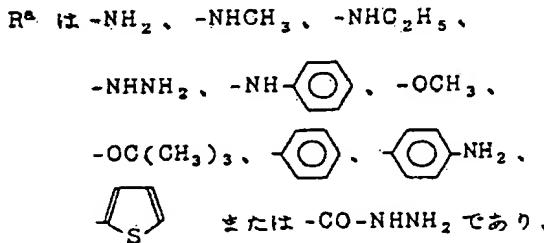
化合物を見い出すべく、活性窒素含有基の有無にかかわらず、多くの化合物を検索した結果、以下に示す特定化合物が阻害活性を有することを見い出し本発明を完成した。

[発明の構成]

本発明は、一般式



(式中、



X^a は $-NH$ 、 $-O$ または $-S$ であり、

R^{1a} は水素原子またはメチル基を表わす。

ただし R^a が $-NH_2$ 、 X^a が $-NH$ および R^{1a} が水素原子であるアミノグアニジンは除く。]

で示される化合物および一般式



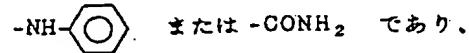
〔式中、

X^b は -N- または -CH- を表わす。〕

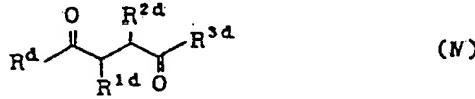
で示される化合物および一般式



〔式中、

R^c はメチル基、-CH₂COOH、-CH₂--COOH。X^c は -NH または -O を表わす。〕

で示される化合物および一般式



〔式中、

R^d または R^{3d} は同じであっても異なってい

- c. 4 - エチル - 3 - チオセミカルバジド、
- d. 2 - メチル - 3 - チオセミカルバジド、
- e. 1,3 - ジアミノグアニジン、
- f. メチルヒドラジノカルボキシレート、
- g. ペンソイルヒドラジン、
- h. オキザリルジヒドラジド、
- i. 4 - アミノベンゾイルヒドラジド、
- j. 2 - チオフニンカルボン酸ヒドラジド、
- k. tert - プチルカルバゼート および
- l. 4 - フェニルセミカルバジドが含まれ、一般式(IV)で表わされる化合物としては、例えば。
- m. 3 - アミノピラジン - 2 - カルボン酸および
- n. 2 - アミノニコチン酸が含まれ、一般式(IV)で表わされる化合物としては、例えば。
- o. 1 - メチルグアニジン、
- p. グアニジノ酢酸、
- q. trans - 4 - グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸、
- r. 1 - フェニルカルバジドおよび
- s. グアニルウレアが含まれ、一般式(N)で表わ

てもよく、水酸基またはメトキシ基を表わし、

R^{1d} または R^{2d} は同じであっても異なっていてよく、水素原子または水酸基を表わし、または R^{1d}、R^{2d} は一緒にになって単結合を表わす。〕

で示される化合物および一般式



〔式中、

R^d は水素原子または CH₂COOH を表わす。〕
で示される化合物、およびそれらの塩から選ばれる化合物の少なくともひとつを有効成分として含有するマイラード反応阻害剤に関する。

一般式(II)で表わされる化合物としては、例えば

- a. チオセミカルバジド、
- b. 4 - メチル - 3 - チオセミカルバジド、

される化合物としては、例えば

- c. 酒石酸、
- d. リンゴ酸、
- e. マレイン酸 および
- f. ジメチル酒石酸が含まれ、一般式(V)で表わされる化合物としては、例えば

g. ロダニン - 3 - 酢酸および

h. ロダニンが含まれる。

好ましい化合物としては、一般式(II)で示される化合物中では 4 - メチル - 3 - チオセミカルバジド、2 - メチル - 3 - チオセミカルバジド、1,3 - ジアミノグアニジン、および 4 - フェニルセミカルバジドが挙げられ、一般式(IV)で示される化合物中では、3 - アミノピラジン - 2 - カルボン酸および 2 - アミノニコチン酸が挙げられ、一般式(IV)で示される化合物中では trans - 4 - グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸および 1 - フェニルセミカルバジドが挙げられ、一般式(V)で示される化合物中では 酒石酸が挙げられ、一般式(V)で示される化合物中では ロダニン - 3 - 酢酸および ロダニン、およびそれらの塩または酸付加塩が

挙げられる。

さらにより好ましい化合物としては、一般式(I)で示される化合物中では、1,3-ジアミノグアニジンおよび4-フェニルセミカルバジドが挙げられ、一般式(II)で示される化合物中では、3-アミノピラジン-2-カルボン酸が挙げられ、一般式(IV)で示される化合物中では、ロダニン-3-酢酸およびその塩または酸付加塩が挙げられる。

一般式(II)、(IV)および(IV)で示される化合物は、所望により公知の方法で塩に変換される。

塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な塩には、例えばナトリウムまたはカリウムのようなアルカリ金属の塩、カルシウムまたはマグネシウムのようなアルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩および薬学的に許容される（非毒性の）アミン塩が含まれる。カルボン酸とそのような塩を形成する適当なアミンはよく知られており、例えばテトラメチルアンモニウムのようなテトラアルキルアンモニウムの塩、およびメチルアミン塩、ジメチルアミン塩、シクロベンチルアミン塩、ペ

が挙げられる。

酸付加塩は、一般式(I)から(IV)で示される化合物を公知の方法、例えば適当な溶媒中で所望の酸と理論量ずつ反応させることにより得られる。

[本発明化合物の製造方法]

本発明の一般式(I)から(IV)に含まれる化合物はすべて文献に記載されており、公知の方法により製造される。例えば一般式(I)中の化合物 α はBeilstein, 3, 195に、化合物 β はBeilstein, 4, 72に、化合物 γ はBeilstein, 4, 119に、化合物 δ はChemical Abstract, registry No 21185-13-7に。

化合物 ϵ はBeilstein, 3, 122に、化合物 ϕ はBeilstein, 3(1), 46に、化合物 η はBeilstein, 2, 559に、化合物 η はBeilstein, 14(1), 570に、化合物 η はBeilstein, 18, 291に、化合物 η はChem. Ber., 101, 3386(1968)

シジルアミン塩、フェネカルアミン塩、ビペリジン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタニン塩、リシン塩、アルギニン塩またはN-メチルグルカミン塩等の有機アミン塩が挙げられる。

塩は、一般式(II)および(IV)で示される化合物を公知の方法、例えば適当な溶媒中で適当な塩基、例えばアルカリ金属水酸化物あるいは炭酸塩、水酸化アンモニウム、アンモニアあるいは有機アミンと反応させることにより得られる。

また、一般式(I)から(IV)で示される化合物は、所望により公知の方法で酸付加塩に変換される。酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩

に。

化合物 γ はBeilstein, 12, 378に記載の方
法により、さらに一般式(II)中の

化合物 η はChemical Abstract 5424-01-
1に。

化合物 η はBeilstein, 22, 542に記載の方
法により、さらに一般式(IV)中の

化合物 η はBeilstein, 4(2), 571に。

化合物 η はBeilstein, 4, 359に。

化合物 η はChemical Abstract, registry
No 38697-86-8に。

化合物 η はBeilstein, 15, 287に。

化合物 η はChemical Abstract, 59.1-01-
5に記載の方法により、さらに一般式(IV)中の

化合物 η はBeilstein, 3, 481に。

化合物 η はBeilstein, 3, 419に。

化合物 η はBeilstein, 2, 737に。

化合物 η はBeilstein, 3, 521に記載の方法
により、さらに一般式(IV)中の

化合物 η はBeilstein, 27, 244に。

化合物 α はBoillstein, 27, 242に記載された方法により製造され、また試薬として市販されている。

その他の化合物も、上記文献記載の方法か、またはそれらの自明な類似方法などにより製造することができる。

[効果]

一般式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)で示される本発明化合物、その酸付加塩およびその塩は、メイラード反応を阻害するので、種々の糖尿病合併症、例えば冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化、関節硬化症、白内障および網膜症、また老化によりひき起こされる疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、老人性白内障および癌の治療および/または予防に有用である。

本発明化合物のメイラード反応阻害作用は以下に述べるスクリーニング系により確認された。

(1) 実験方法

試験管内におけるメイラード反応を抑制する本

発明素剤の効果を測定するため、以下の条件で反応を行なった。

100 mMウシ血清アルブミン、400 mMグルコース、30 mM試験薬剤をpH 7.38の0.5 Mリン酸塩緩衝液に溶解し、37°Cで1週間培養した。

培養後、培養液と同リン酸塩緩衝液にて100倍希釈し、励起波長360 nm、蛍光波長450 nmで蛍光測定した。

阻害率(%)は以下の式により算出した。

$$\text{阻害率}(\%) = \frac{AI - (AI_4 - (AI_1 + AI_2 + AI_3))}{AI}$$

AI_1 : 本発明化合物の螢光、

AI_2 : (本発明化合物+グルコース)の螢光、

AI_3 : (本発明化合物+牛血清アルブミン)の螢光、

AI_4 : (本発明化合物+牛血清アルブミン+グルコース)の螢光、

AI : (牛血清アルブミン+グルコース)の螢光

(2) 結果

結果を表1に示す。

表 1

	構造式	名 称	阻害%
		アミノグアニジン ¹⁾	70~80
a		チオセミカルバジド モノヒドロクロライド	76.5
b		4-メチル-3-チオセミカルバジド	70.0
c		4-エチル-3-チオセミカルバジド	60.7
d		2-メチル-チオセミカルバジド	82.1
e		1,3-ジアミノグアニジン モノヒドロクロライド	100.0
f		メチル ヒドラジノカルボキシレート ヒドロクロライド	53.0

	構造式	名 称	阻害%
g		ベンソイルヒドラジン	55.6
h		オキザリルジヒドラジド	56.0
i		4-アミノベンゾイルヒドラジド	67.9
j		2-チオフェンカルボン酸ヒドラジド	57.1 ²⁾
k		tert-ブチルカルバゼート	67.9
l		4-フェニルセミカルバジド	100
m		3-アミノピラジン-2-カルボン酸	96.3

	構造式	名 称	阻害%
n		2-アミノニコチン酸	100
o		1-メチルグアニジン ヒドロクロライド	60.0
p		グアニジノ酢酸	58.8
q		trans-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸 ³⁾	85.7
r		1-フェニルセミカルバジド	71.4 ²⁾
s		グアニルウレア ホスフェート	50.0
t		酒石酸	85.0
u		リノゴ酸	63.0
v		マレイン酸	53.6

	構造式	名 称	阻害%
x		ジメチル酒石酸	50.0
x		ロダニン-3-酢酸	91.7
y		ロダニン	70.3

- 備考 1) 本化合物は特開昭62-142114号明細書
および文献〔サイエンス、232, 1629
(1986)〕に記載された化合物である。
2) 薬物濃度が6 mMであるときの阻害%を示す。

実験結果より本発明化合物はアミノグアニジン
と同程度かまたはそれ以上の阻害%を示し、メイ
ラード反応阻害作用を有することが確認された。

【投与量】

一般式(I), (II), (III), (IV)及び(V)で示
される本発明化合物およびその酸付加塩を上記の
目的で用いるには通常全身的あるいは局所的に、
経口または非経口で投与される。投与量は年令、
体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等に
より異なるが、通常成人ひとり当たり、1回につき
1 mg～1 000 mgの範囲で1日1回から数回経口
投与されるか、あるいは成人ひとり当たり、1回に
つき0.1 mg～1 000 mgの範囲で1日1回から数回
非経口投与(好ましくは静脈内投与)される。も
ちろん前記したように、投与量は種々の条件で変
動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分
な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合も
ある。

【毒性】

本発明化合物の毒性は、十分に低いものであり、
医薬品として十分安全に使用できることが確認さ
れた。

例えば、ラットを用いた腹腔内投与による急性

毒性試験において一般式(I)で示される化合物群の
1,3-ジアミノグアニジンモノヒドロクロライド、
一般式(II)で示される化合物群の3-アミノヒドラ
ジン-2-カルボン酸、一般式(IV)で示される化
合物群のロダニン-3-酢酸のそれぞれのLD₅₀値
は1.6～2.6 g/kgの範囲内であった。

従って、本発明化合物は、哺乳動物、特にヒト
におけるメイラード反応に起因する疾患の治療お
よび/または予防に有用であることが確認された。

本発明による経口投与のための固体組成物とし
ては、緩剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。この上
うな固体組成物においては、ひとつまたはそれ以
上の活性物質が、少なくともひとつ不活性な希
釈剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、微
結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリド
ン、メタケイ酸アルミニウムマグネシウムと混合さ
れる。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤
以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム
のような潤滑剤、糖類グルコン酸カルシウムの
ような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グ

ルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収される物質のカプセルも含まれる。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に混溶剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるよ

用溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方される外用液剤、軟膏のような塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[製剤実施例 1]

以下の各成分を常法により混合した後打錠して一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

• 1,3-ジアミノグアニジン モノヒドロクロライド	…5g
• 繊維素グルコン酸カルシウム(崩壊剤)	…0.2g
• ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤)	…0.1g
• 微細晶セルロース	…4.7g

[製剤実施例 2]

1,3-ジアミノグアニジン モノヒドロクロライド 500mgをエタノール5mlに溶かし、パクテリア保留フィルターをとおして殺菌し、1ml容積アンプル当り0.1mlずつ入れることにより、ア

うな緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号及び同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては例えば、注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレン glycole、ポリエチレン glycole、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばパクテリア保留フィルターを通す沪過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射

アンプル当り10mgの薬物が含まれるようにし、アンプルを封管した。アンプルの内容物は適当な容量の希釈液、例えばpH 8.6のトリス塩酸緩衝液で1mlに希釈して注射剤として用いられる。

[製剤実施例 3]

3-アミノピラジン-2-カルボン酸を用いて製剤実施例1と同様にして錠剤を、製剤実施例2と同様にして注射剤を得た。

[製剤実施例 4]

ロダニン-3-酢酸を用いて製剤実施例1と同様にして錠剤を、製剤実施例2と同様にして注射剤を得た。

特許出願人 小野薬品工業株式会社

代理人 弁理士 大家邦久

第1頁の続き

⑤Int.Cl.	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/495	A D U	7375-4C
// C 07 C 55/02		
57/13		
59/01		
69/40		8018-4H
69/60		
69/675		
109/10		
127/15		
129/12		
133/00		
159/00		
C 07 D 213/80		6971-4C
241/28		6529-4C
277/36		7431-4C
333/38		7822-4C